Maasol

GE HEALTHCARE

OEMéd

Composition
Principe actif: Albumine humaine sous forme de macroagrégat.

Excipients: Chlorure stanneux dihydraté, poloxamère 238 et acétate de sodium.

Spécifications de la suspension pour injection prête à l'emploi
Volume: 4–8 ml.

pH: 3,8–7,5.

Aspect: limpide.

[^{99m}Tc]MAA: ≥95%.

[^{99m}Tc] libre: ≤5%.

Les solutions présentant un rendement de marquage inférieur à 95% ne doivent pas être utilisées.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Trousse de marquage pour la fabrication d'un macroagrégat d'albumine marquée au ^{99m}Tc.

Lyophilisat pour suspension injectable.

1 flacon-ampoule contient dans 7,3 mg de substance sèche stérile, sans endotoxines:

1,75 mg d'albumine humaine sous forme de macroagrégat avec une taille de particules de 10 à 100 µm et 0,175 mg de chlorure stanneux dihydraté.

La préparation est mise en flacon sous atmosphère d'azote.

Indications/Possibilités d'emploi
Scintigraphie pulmonaire de perfusion
Pour aider au diagnostic de l'embolie pulmonaire, de l'infarctus du myocarde, de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), des troubles régionaux de la ventilation, des cancers bronchogéniques, de la fibrose pulmonaire, de la pneumoconiose et d'autres maladies pulmonaires.

Posologie/Mode d'emploi
Mode d'administration

La préparation marquée au ^{99m}Tc prêt à l'emploi est exclusivement administrée sous forme d'injection intraveineuse unique. Si nécessaire, la suspension colloïdale contenue dans la seringue devra être réhomogénéisée immédiatement avant l'injection, en l'agitant légèrement, tout en évitant la formation de mousse.

Posologie chez l'adulte
Chez l'adulte d'un poids corporel moyen de 70 kg, la dose recommandée est de 40 à 200 MBq i.v. avec 60'000 à 700'000 particules par dose.

Technique d'imagerie
Pour la scintigraphie pulmonaire de perfusion directe, la préparation est normalement administrée dans une veine cubitale. Le patient est placé en décubitus dorsal sous une gamma caméra de telle sorte que la région pulmonaire se trouve au centre du champ de vision de la caméra. En règle générale, on réalisera des scintigrammes du thorax sous au moins quatre incidences.

Les scintigrammes sont effectués immédiatement après l'injection.

Les mêmes recommandations de dosage s'appliquent aux patients âgés.

Afin de réduire au minimum la radioexposition de la vessie et des organes du bassin, on demandera au patient – en tenant compte de son état cardiovasculaire – de boire abondamment avant et après l'administration de la préparation et de vider sa vessie aussi souvent que possible. En outre, on lui indiquera les précautions à prendre pour l'élimination de ses excrétions.

Posologie chez l'enfant
Chez l'enfant, la dose est calculée en fonction du poids ou de la surface corporelle et représente une fraction de la dose moyenne de l'adulte.

Dose enfant (MBq) =
[Dose adulte (MBq) × poids de l'enfant (kg)] : 70 kg.

Dose enfant (MBq) =
[Dose adulte (MBq) × surface corporelle de l'enfant (m²)] : 1,73 m².

Le nombre de particules administrées à l'enfant doit également être réduit en conséquence. Le nombre de particules ne doit pas dépasser 50'000 chez le nouveau-né et 165'000 chez l'enfant âgé d'un an.

Le cas échéant, la préparation technétiée doit être diluée avec une solution de sérum physiologique.

Maasol est destiné à une administration unique. Une répétition de l'examen ne peut être envisagée qu'au bout d'au moins 36 à 48 heures.

Remarques concernant la posologie
1. Nombre d'examens possibles avec un flacon: Maasol est conditionné en flacon multidose. Le contenu d'un flacon permet d'examiner jusqu'à 10 patients.

La totalité du contenu technétié d'un flacon ne doit en aucun cas être administrée à un seul patient.

2. La solution isotonique de chlorure de sodium nécessaire à une éventuelle dilution de la préparation technétiée doit être stérile et non pyrogène, ne doit pas contenir de substances bactériostatiques ou d'agents conservateurs, et ne devrait pas provenir d'un récipient en plastique, mais d'un récipient en verre (ampoule en verre).

Radioexposition
Selon la publication CIPR 80 (1998), les doses de radiation absorbées par le patient sont les suivantes:

Dose absorbée par unité d'activité administrée (en µGy/MBq)

Organe	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	6,8	8,8	13	19	31
Paroi vésicale	8,7	11	14	16	30
Surfaces osseuses	5,1	6,4	9,1	14	26
Cerveau	0,92	1,2	2	3,2	5,5
Seins	5	5,6	9,9	14	21
Vésicule biliaire	5,6	7	10	16	24
Tractus GI					
Estomac	3,7	5,2	8	12	20
Intestin grêle	2,0	2,6	4,3	6,8	12
Colon	1,9	2,6	4,3	6,9	12
(colon sup.)	2,2	2,9	5,0	8,3	14
(colon inf.)	1,6	2,1	3,3	5,0	9,5
Coeur	9,6	13	18	25	38
Reins	3,7	4,8	7,2	11	18
Foie	16	21	30	42	74
Poumons	66	97	130	200	390
Muscles	2,8	3,7	5,2	7,7	14
Oesophage	6,1	7,7	11	15	22
Ovaires	1,8	2,3	3,5	5,4	10
Pancréas	5,6	7,5	11	17	29
Moelle osseuse rouge	3,2	3,8	5,3	7,2	12
Peau	1,5	1,7	2,7	4,3	7,8
Rate	4,1	5,5	8,3	13	22
Testicules	1,1	1,4	2,2	3,3	6,2
Thymus	6,1	7,7	11	15	22
Thyroïde	2,5	3,3	5,7	9	16
Utérus	2,2	2,8	4,2	6	11
Autres tissus	2,8	3,6	5	7,4	13
Dose effective en µSv/MBq	11	16	23	34	63

Avec ce produit, la radioexposition effective pour une dose administrée de 185 MBq est de 2,2 mSv (chez une personne pesant 70 kg).

Pour une administration de 185 MBq, la dose de radiation typique est de 12,2 mGy pour l'organe cible (poumon) et respectivement de 1,3 – 1,6 – 3,0 –1,0 et 0,8 mGy pour les organes critiques: surrénales, paroi vésicale, foie, pancréas et rate.

Contre-indications
– Hypersensibilité établie à l'albumine sérique humaine native, ainsi qu'aux agrégats d'albumine sérique humaine non marquée ou marquée au ^{99m}Tc, ou antécédents d'une telle hypersensibilité.

– Grands shunts droite-gauche à impact hémodynamique.

– Hypertension pulmonaire grave.

– Etat de mal asthmatique.

– 1er trimestre de la grossesse.

– Allaitement.

– Chez les patients dont la fonction pulmonaire est fortement altérée, on préfèrera d'autres procédés de diagnostic.

Mises en garde et précautions
Les médicaments radioactifs doivent être manipulés avec le plus grand soin et en respectant strictement les mesures de radioprotection, afin de réduire au minimum la radioexposition du patient comme du personnel.

Toute utilisation d'un produit radiopharmaceutique chez un patient relève exclusivement de la compétence et de la responsabilité d'un médecin. L'emploi n'est justifié que si son avantage prime sur les risques liés à la radioexposition. Dans tous les cas, l'administration exige le respect scrupuleux des règles de radioprotection. Chez les femmes en âge de procréer, il faut exclure la possibilité d'une grossesse. En raison du risque de réactions d'hypersensibilité, y compris de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères, potentiellement fatales ou fatales, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant l'administration de la préparation et pendant la scintigraphie, et tous les médicaments et équipements requis pour le traitement des accidents anaphylactiques doivent être tenus à disposition (corticostéroïdes intraveineux, antihistaminiques, médicaments et matériel d'assistance circulatoire et de réanimation).

L'albumine utilisée dans Maasol est préparée à partir de plasma humain.

Les mesures standards de prévention des infections pouvant résulter de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma et la mise en oeuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'agents infectieux.

Aucun cas de contamination par des préparations contenant de l'albumine fabriquées conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne et selon des procédés établis n'a été rapporté.

Il est recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot de la préparation à chaque administration de Maasol à un patient, de façon à établir un lien entre le patient et le lot du produit utilisé.

Interactions

Le comportement des macroagrégats d'albumine sérique humaine marquée au ^{99m}Tc, telle que ceux contenus dans Maasol, peut être influencé par l'administration simultanée d'autres médicaments. Des interactions pharmacologiques peuvent être provoquées par des cytostatiques, l'héparine ou les bronchodilatateurs, des interactions toxicologiques par la nitrofurantoïne, le bisulfan, le méthothrexate, le cyclophosphamide, la bléomycine, le méthysergide et l'héroïne, et des interactions pharmaceutiques par le sulfate de magnésium.

On ne sait pas pour l'instant si le comportement dans l'organisme de Maasol marqué au ^{99m}Tc peut être influencé par l'administration simultanée d'autres substances que celles citées ci-dessus. Il ne faut donc pas administrer simultanément ou à de brefs intervalles d'autres substances que la préparation technétiée, sauf dans le cas où l'objectif de l'examen exige un tel procédé. Dans tous les cas, la médication appliquée devra être prise en compte dans l'interprétation des scintigrammes.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Les données chez l'être humain et l'animal indiquent des risques pour le foetus, mais l'utilité diagnostique peut prévaloir chez la femme enceinte après le 1er trimestre de la grossesse, par exemple en présence d'une embolie pulmonaire.

Si un examen devait s'avérer absolument nécessaire pendant la grossesse, la patiente doit être informée des risques éventuels pour l'enfant à naître.

Allaitement

Chez la mère qui allaite, un examen diagnostique avec Maasol marqué au ^{99m}Tc devrait, si possible, toujours être reporté à la période après le sevrage. Si un examen devait s'avérer absolument nécessaire pendant l'allaitement, ce dernier doit être interrompu pendant 24 heures.

D'autres méthodes d'examen n'utilisant pas de radiations ionisantes devraient être envisagées.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

A ce jour, on ne sait pas si Maasol marqué au ^{99m}Tc peut altérer l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines. Du fait de la faible dose, administrée généralement une seule fois, une telle altération est improbable; elle peut toutefois être provoquée par la maladie qui a conduit à l'examen.

Effets indésirables

Les indications de fréquence des effets indésirables reposent sur les catégories suivantes:

Très fréquents (≥1/10).

Fréquents (≥1/100 et <1/10).

Occasionnels (≥1/1'000 et <1/100).

Rares (≥1/10'000 et <1/1'000).

Très rares (<1/10'000).

Inconnu (fréquence non évaluable sur la base des données disponibles).

Troubles du système immunitaire
Rares: réactions d'hypersensibilité.

Très rares: anaphylaxie potentiellement fatale.

Troubles cardiaques
Inconnu: tachycardie.

Troubles vasculaires
Inconnu: collapsus circulatoire, chute de la pression artérielle.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration
Inconnu: grelottements, douleur thoracique, frissons.

De rares cas de réactions d'hypersensibilité, incluant une anaphylaxie potentiellement fatale, sont survenus après administration isolée ou répétée de préparations contenant des agrégats d'ASH. Une douleur thoracique, des frissons et un collapsus circulatoire sont possibles. Dans des cas isolés, ces réactions peuvent aller jusqu'à un choc anaphylactique (voir «Mises en garde et précautions»).

Des réactions telles que celles observées après l'injection de particules peuvent en outre survenir. La littérature fait p.ex. état de réactions allergiques après l'administration d'or colloïdal Au-198, de symptômes respiratoires après l'administration de colloïde In-113 et enfin de réactions fébriles, allergiques, allergiques/idiosyncrasiques, hypotensives, vasovagales ou prurigineuses après l'administration de soufre colloïdal Tc-99m.

Pour les effets indésirables potentiels par radioexposition: voir «Mises en garde et précautions» et «Indications de radioprotection».

Pour les informations sur le risque infectieux, voir «Mises en garde et précautions».

Surdosage

Le nombre de particules de macroagrégats d'albumine (MAA) par patient adulte ne doit pas dépasser 1,5× 10^6.

Les dangers résultant de l'administration accidentelle d'une dose excessive de radiation peuvent être réduits par accroissement de la diurèse et miction fréquente.

Propriétés/Effets

Code ATC V09EB01

Propriétés physico-chimiques

Le technétium-99m est fabriqué avec un générateur de $^{99}Mo/^{99m}Tc$.

Indépendamment de sa liaison aux agrégats d'albumine sérique humaine, le ^{99m}Tc se désintègre en ^{99}Tc (quasi stable) par transition isomérique en émettant des rayons gamma avec une demi-vie de 6,02 heures. Le rayonnement gamma important pour le diagnostic scintigraphique a une énergie de 140,5 keV (89%).

Pharmacodynamie

Maasol est un macroagrégat obtenu à partir d'albumine sérique humaine. La taille des particules du macroagrégat marqué au ^{99m}Tc est de 10 à 100 µm. Cette distribution de la taille des particules reste inchangée jusqu'à 6 heures après le marquage. L'effet significatif de la préparation pour la scintigraphie pulmonaire de perfusion repose sur l'absorption par les capillaires pulmonaires de particules d'albumine marquées au ^{99m}Tc d'une taille définie. Des segments pulmonaires mal ou non perfusés apparaissent comme des zones d'activité réduite ou absente.

Maasol n'a pas d'effets pharmacodynamiques primaires ou secondaires.

Pharmacocinétique

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

Après injection intraveineuse, les particules marquées parviennent par voie sanguine aux poumons, où elles sont captées dans le réseau capillaire et ce, principalement dans les précapillaires. Sans pénétrer dans le parenchyme pulmonaire interstitiel ou alvéolaire, elles y provoquent une microembolisation (sans danger en cas d'utilisation correcte) d'une partie des capillaires pulmonaires irrigués, le temps de rétention dépendant de la structure, de la taille et du nombre des particules.

Les particules de 5 à 90 µm de diamètre sont éliminées avec une demi-vie de 2 à 8 heures. La demi-vie d'élimination augmente avec la taille des particules.

Cette élimination se fait par une désagrégation mécanique des particules, provoquée par les pulsations de la pression systolique et diastolique dans les capillaires. Les microagrégats qui en résultent sont ensuite rapidement phagocytés par les cellules réticulo-endothéliales du foie et de la rate, et leurs produits de dégradation protéolytique sont éliminés avec l'urine.

Données précliniques

Pour les macroagrégats d'albumine, il existe une corrélation directe entre la taille des particules d'albumine et les effets toxiques, liée à une augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire.

Avec des particules d'un diamètre compris entre 10 et 50 µm, on constate chez le chien les premiers symptômes de toxicité pulmonaire (tels que tachypnée) après injection d'une dose de 20 à 25 mg/kg de poids corporel.

Une forte augmentation de la pression artérielle pulmonaire est observée après injection de 20 mg de MAA ayant des particules d'une taille inférieure à 80 µm, alors qu'aucun changement majeur de la pression n'est noté après injection de 40 mg d'une suspension de MAA ayant des particules d'une taille inférieure à 35 µm.

Avec une suspension de MAA d'un diamètre allant jusqu'à 150 µm, aucune modification de la pression artérielle pulmonaire n'est observée en dessous de 10 mg/kg, alors qu'avec une suspension comportant des macroagrégats plus gros (jusqu'à 300 µm), des modifications typiques de la pression artérielle pulmonaire sont observées lorsque les doses sont supérieures à 5 mg/kg.

Des doses de 20 à 50 mg/kg entraînent une mort subite par arrêt respiratoire. Ces doses sont au moins 10^3 fois plus élevées que celles qui sont administrées en médecine nucléaire à des fins diagnostiques.

Il n'existe pas à ce jour de données concernant le potentiel mutagène, cancérigène et tératogène des macroagrégats d'albumine sérique humaine marquée au ^{99m}Tc. Il n'y a pas lieu de s'attendre à de tels effets chez l'être humain, du fait de la nature du principe actif et des faibles quantités de substance administrées, généralement en dose unique et uniquement à des fins diagnostiques. Les dangers potentiels des radiations sont toutefois connus.

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'est connue à ce jour. Maasol ne doit pas être mélangé, dilué ou administré avec des substances ou composants autres que ceux nécessaires au marquage, sauf si l'objectif de l'examen nécessite un tel procédé.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «A utiliser avant le» sur le récipient.

Remarques concernant le stockage

Conserver Maasol (substance sèche) au réfrigérateur (2–8 °C).

Prescriptions pour le marquage

La préparation et la réalisation du marquage doivent être effectuées par un personnel qualifié, dans des conditions aseptiques strictes, en évitant toute pénétration d'air et dans le respect des prescriptions de radioprotection.

Procédé de marquage

Placer le flacon contenant la substance sèche dans un conteneur en plomb.

Selon l'activité mesurée au préalable, ajouter à la substance sèche 4 à 8 ml de solution de pertechnétate de sodium [^{99m}Tc], correspondant à 1'500 à 3'000 MBq, au moyen d'une seringue à injection stérile en évitant toute pénétration d'air (ne pas utiliser d'aiguille de prise d'air).

Sans retirer l'aiguille, équilibrer la surpression dans le flacon en prélevant un volume égal de gaz protecteur.

Mettre la substance sèche en suspension en retournant le flacon plusieurs fois tout en évitant la formation de mousse et laisser reposer 5 minutes à température ambiante.

Mesurer avec précision la radioactivité du contenu technétié du flacon, puis inscrire la date, l'heure, l'activité totale et le volume sur l'étiquette correspondante et coller celle-ci sur le flacon.

Utiliser la suspension prête à l'emploi dans les 8 heures qui suivent; pendant cette période, la conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Pour obtenir une répartition régulière des particules lors des prélèvements, bien mélanger la suspension avant l'aspiration d'une dose, en l'agitant doucement, tout en évitant la formation de mousse.

Contrôle de qualité
A)
Radioactivité non filtrable 5 minutes après le marquage:

filtre à membrane filtre à pores, 3 µm de diamètre;

volume de filtration 200 µl;

solution de lavage 20 ml de solution saline.

La radioactivité restant dans la membrane doit être ≥90% de la radioactivité totale (pour 200 µl).

B)
Le rendement de marquage est déterminé par chromatographie ascendante sur couche mince de gel de silice (ITLC-SG):

support ITLC-SG;

solvant méthanol:eau, 85:15 (v/v);

durée 5 à 10 minutes.

Réalisation de la chromatographie
1. Verser le mélange méthanol:eau 85:15 jusqu'à 1 cm au-dessus du fond de la cuve à chromatographie; couvrir la cuve afin de permettre à la vapeur du solvant de se répartir de façon régulière.

2. Marquer un repère au crayon à 3 cm de l'extrémité inférieure d'une bandelette d'ITLC/SG et un autre repère à l'encre à 15 cm au-dessus de cette ligne. Le trait au crayon indique le point au niveau duquel l'échantillon est appliqué. L'encre se liquéfie lorsque le front du solvant atteint la ligne de couleur, indiquant par là qu'il faut mettre fin à l'élution.

3. A 12 cm au-dessus du premier trait au crayon (Rf = 0,8), marquer un repère supplémentaire au crayon (ligne de découpe ultérieure).

4. Avec une seringue de 1 ml munie d'une aiguille, appliquer 10 à 20 µl d'échantillon de la solution injectable prête à l'emploi sur le premier trait de crayon. Ne pas laisser sécher le point, mais placer immédiatement la bandelette dans la cuve à chromatographie et couvrir celle-ci. La bandelette ne doit à aucun endroit entrer en contact avec les parois de la cuve.

Remarque: 10 à 20 µl d'échantillon devraient donner un point de 7 à 10 mm de diamètre. Les échantillons de moindre volume ne permettent pas d'obtenir des résultats fiables en ce qui concerne la pureté radiochimique.

5. Dès que le front du solvant a atteint le trait à l'encre, retirer la bandelette de la cuve et la laisser sécher.

6. Découper la bandelette au niveau de la ligne de découpe marquée au crayon et mesurer la radioactivité de chacune des deux parties au moyen d'un appareil de comptage adéquat. Le comptage pour les deux parties devrait effectué en l'espace d'un minimum de temps et dans des conditions aussi similaires que possible.

Le pertechnétate [^{99m}Tc] libre migre vers la partie supérieure du support (Rf = 0,91 ± 0,09), tandis que le ^{99m}Tc réduit et hydrolysé ainsi que les produits hydrophiles de la réaction restent dans la partie inférieure (Rf = 0).

7. Calculer le rendement de marquage au moyen de la formule suivante:

% de rendement de marquage =
[activité partie inférieure] × 100 :
[activité parties inférieure + supérieure]

Le rendement de marquage doit être d'au moins 95%.

Remarque concernant les prescriptions de marquage

1. Pour le marquage au ^{99m}Tc, seul l'emploi d'éluats de générateurs homologués et admis à la vente en Suisse est autorisé. La qualité des éluats utilisés pour le marquage doit être conforme aux exigences de la Ph.Eur. et/ou de l'USP en vigueur. Les éluats doivent notamment être stériles, exempts d'oxydants et avoir une teneur en aluminium inférieure à 5 ppm.

2. Afin de garantir le rendement de marquage requis (voir ci-dessus), l'éluat à ajouter au lyophilisat ne devrait pas être utilisé plus de 6 heures après l'élution, et l'élution préalable du générateur ne devrait pas remonter à plus de 24 heures.

3. Le cas échéant, l'éluat de pertechnétate [^{99m}Tc] doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium isotonique (pour la qualité, voir «Remarques concernant la posologie») jusqu'à obtention de l'activité voulue.

4. Pour les prescriptions et les recommandations concernant le stockage, l'utilisation et l'élimination du générateur de [^{99m}Tc], veuillez vous reporter à l'information spécialisée fournie avec l'appareil.

Remarques concernant la manipulation (Indications de radioprotection)
L'emploi de substances radioactives chez l'être humain est réglementé en Suisse par la dernière version en vigueur de l'Ordonnance sur la radioprotection. Conformément à cette réglementation, l'utilisation de produits radiopharmaceutiques est réservée aux personnes disposant de l'autorisation requise de l'Office fédéral de la santé publique.

Pour la manipulation de substances radioactives ainsi que pour l'élimination des déchets radioactifs, les mesures de protection prévues par cette ordonnance doivent être respectées. Toute radioexposition superflue des patients et du personnel doit être évitée.

Les flacons périmés (encore fermés) de Maasol contenant la substance lyophilisée ne sont pas radioactifs et peuvent être éliminés avec les déchets ordinaires de laboratoire.

Numéro d'autorisation
49136 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
GE Healthcare AG, Opfikon.

Mise à jour de l'information
Juin 2010.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2010 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [29.11.2010]